Révision 05/12/2024

ITEM 320 : MYÉLOME MULTIPLE

Myélome multiple = maladie de Kahler : hémopathie maligne caractérisée par le développement d'un clone de plasmocytes tumoraux, envahissant la moelle hématopoïétique.
- 1 % des cancers, 10 % des hémopathies malignes, **5000 cas/an** en France, âge moyen = **65 ans** (très rare < 40 ans, pas chez l'enfant).
- Incidence augmentée avec l'âge.
- Maladie très polymorphe.
- FdR : radiations ionisantes, pesticides, benzène, état pré-myélomateux (MGUS).

DIAGNOSTIC POSITIF

- Forme habituelle : infiltration plasmocytaire médullaire + Ig monoclonales sériques et/ou urinaires + atteinte osseuse + cytopénie (principalement anémie centrale).

C

- **Patient asymptomatique** (20 %) : exploration d'une ↗ VS, d'une EPP anormale ou d'une protéinurie…
- **AEG,** sans fièvre (en dehors des épisodes infectieux).
- **Douleurs osseuses** (> 80 %) : habituellement du **squelette axial** (rachis, côtes, bassin), de rythme inflammatoire, permanentes & insomniantes.
- Autres manifestations osseuses : **fracture pathologique, tuméfaction osseuse** (plasmocytome).
- **Syndrome médullaire** : **anémie**, moins fréquemment **thrombopénie, neutropénie.**
- Complication inaugurale : - **Insuffisance rénale, hypercalcémie, complication osseuse** ou **infectieuse.**
  - Plus rarement : **compression médullaire, syndrome d'hyperviscosité.**

➞ Sans syndrome tumorale : sans splénomégalie, hépatomégalie ni ADP.

Bio

VS

- **VS très augmentée** (> 100 mm) dans 85 % des cas, parfois peu augmentée, voire normale (myélome multiple à chaînes légères, non excrétant/non sécrétant ou cryoglobuline précipitant à basse température).
- Attention : pas d'intérêt de la CRP ni dans le diagnostic ni dans le pronostic.

NFS

- **Anémie normocytaire, normochrome**, **arégénérative** : par infiltration plasmocytaire médullaire massive, insuffisance rénale, déficit relatif en EPO, cytokines anti-érythropoïétiques, hémodilution.
- Frottis sanguin : **rouleaux érythrocytaires.**
- **Leucopénie** et **thrombopénie** : rares, de mauvais pronostic (masse tumorale importante).
- **Plasmocytes circulant** : exceptionnel au diagnostic (**leucémie à plasmocyte** : 2 %).

Anomalie des protéines

- **Protidémie totale souvent élevée** avec **hypoalbuminémie.**
- **EPP** : **pic à base étroite** (80 %), correspondant à la présence d'une **protéine monoclonale** dans la zone des gammaglobulines (rarement en **β** (IgA) ou **α2**), associé à une **hypogammaglobulinémie.**

➞ Absence de pic : - **Myélome multiple à chaînes légères** : hypogammaglobulinémie souvent sévère.
- Plus rarement **myélome multiple non excrétant** ou **non sécrétant.**

- **Dosage pondéral des Ig** : ne doit plus complété l'EPP = il permettait d'apprécier l'hypogammaglobulinémie qui ne se mesure plus de cette façon depuis la mesure du composant monoclonal par intégration du pic à la base (hypogamma = total gamma – pic monoclonal).
- **Immunofixation** (typage de l'Ig monoclonale pour sa chaîne lourde et légère) :
  65 % d'isotype IgG.
  15 % à chaînes légères (κ ou λ).
  15 % d'isotype IgA.
  5 % de variants rares.

➞ L'isotype de la protéine monoclonale ne se modifie pas en cours d'évolution (suivi inutile).
- **Dosage des chaînes légères libres du sérum** : **κ** (2/3 des cas), **λ** (1/3 des cas) et **ratio κ/λ.**
- **Électrophorèse** et **immunofixation des protéines urinaires de 24 h** : protéinurie à chaînes légères dans 90 % des cas (ou **protéinurie de Bence-Jones** : précipite à 70 °C et se redissout à ébullition).

➞ La BU ne détecte pas les chaînes légères dans les urines.

Myélogramme

= Nécessaire au diagnostic : **infiltration médullaire plasmocytaire ≥ 10 %** des éléments nucléés.
- **Anomalies morphologiques = plasmocytes dystrophiques** (non indispensable au diagnostic) : cytoplasme très basophile, noyau ovalaire excentré.
- **Analyse cytogénétique** des plasmocytes (**caryotype, FISH**) = pronostic : **t(4 ;14), délétion 17p**.

➞ **Biopsie ostéomédullaire** nécessaire en cas de myélogramme non contributif/recommandée dans le bilan des plasmocytes supposés « solitaires » pour être certain d'écarter un excès de plasmocytes.

PC

Bilan initial

- Recherche de complications : **bilan rénal** (créatininémie et clairance de la créat), **calcémie.**
- Pronostic : **β2-microglobuline ++, albuminémie, LDH sérique.**

		Bilan osseux	- Bilan radiologique standard : crâne (F + P), rachis complet (F + P), bassin (F), thorax (F + P), grils costaux, humérus et fémurs (F) et de tout site douloureux. ➙ **La radiologie standard n'est plus la référence, il sera préféré un TDM faible dose du corps entier non injecté.** - La **scintigraphie osseuse** n'a aucun intérêt (inhibition des ostéoblastes : aucune fixation). - **IRM rachis + bassin**, voire **IRM corps entier** = meilleure visualisation des lésions (si Rx normales) et des complications médullaires (épidurite, rupture du mur vertébral postérieur…), permet d'observer les lésions prélytiques dans les MM asymptomatiques (indolent). - **TEP scanner** : Recommandé au diagnostic et pour l'évaluation de la réponse du myélome multiple. Sensibilité de 90 % : permet une imagerie corps entier. Diagnostic manifestations extramédullaires ++.
		Aspect des lésions	- **Ostéoporose** (ostéopénie), parfois isolée. - **Lésions ostéolytiques** = géodes/lacunes « à l'emporte-pièce » (sans liseré de condensation périphérique) : prédominant dans les zones les plus hématopoïétiques (rachis, côtes, sternum, crâne, extrémités proximales des fémurs et des humérus). - **Fractures, tassement vertébral en galette.** ➙ Sans lésion osseuse en radiologie standard dans 10 à 20 % des cas : lésion myélomateuse retrouvée à l'IRM dans 50 % des cas. ➙ Reminéralisation rare sous traitement spécifique (même chez les bons répondeurs).
Formes cliniques	**Myélome symptomatique**		- **Critères CRAB** : - **Hypercalcémie > 2,75 mmol/L.** - **Insuffisance rénale < 40 ml/min.** - **Anémie < 10 g/L.** - *Bone* : **≥ 2 lésions osseuses.**
	Myélome indolent		- **Pic monoclonale > 30 g/L** et/ou **plasmocytes médullaires ≥ 10 %**, sans atteinte d'organe. ➙ Évolution vers un stade symptomatique avec un délai variable (jusqu'à plusieurs années).
	Myélome asymptomatique avec critères de haut risque de progression		- Myélome important à identifier le plus tôt possible car peut bénéficier d'une prise en charge thérapeutique précoce et ainsi limiter le risque de MRE. - Diagnostic selon **3 critères (SLiM CRAB)** : les sFLC : ratio de chaines légères **≥ 100**/IRM : présence d'au moins **une lésion** focales ≥ 5 mm à l'IRM/plasmocytose médullaire **: > 60 %.** - Considérés comme des patients à haut risque de progression, nécessitant un traitement.
	Plasmocytome solitaire		= Lésion ostéolytique plasmocytaire unique : souvent au niveau de la face, ou parfois atteinte extra-osseuse (VADS (nasopharynx, sinus…), de meilleur pronostic). - Absence d'infiltration plasmocytaire médullaire des autres sites, Rx et IRM normales. - Absence ou faible taux d'Ig monoclonale, sans hypogammaglobulinémie. - Traitement de choix : **radiothérapie localisée** et/ou **exérèse chirurgicale.** ➙ Évolution fréquente vers l'apparition de nouvelles lésions lytiques ou un myélome multiple. - À ne pas confondre avec les plasmocytomes superficiels en lien avec une maladie extramédullaire du myélome : plus fréquente à la rechute, mais pouvant être inaugurale. Atteinte cutanée, pleurale, hépatique… => meilleur examen d'imagerie = TEP scanner.
	Selon l'immuno-globuline monoclonale		- **Myélome multiple à chaîne légère isolée** (15 %) = hypogammaglobulinémie sans pic monoclonal (VS normale, sans hématies en rouleau) : atteinte rénale plus fréquente, pronostic plus péjoratif. - **Myélome multiple type IgD** (2 %) : de mauvais pronostic, souvent de type λ. - **Myélome à Ig monoclonale précipitant à basse température** (cryoglobuline). - **Myélome non excrétant** (Ig cytoplasmique) ou **non sécrétant** (sans production d'Ig) (2 %). - Autre (exceptionnel) : **myélome biclonal, myélome à IgM** ou **à IgE.**
	Myélome ostéo-condensant		= Très rare : associé à une **neuropathie sensitivo-motrice**, diffuse et progressive, dans 30-50 % des cas (pour 3 % dans la forme habituelle du myélome multiple), voire un **syndrome POEMS.**
	Leucémie à plasmocytes		- Présentation proche d'une leucémie aiguë : **anémie** et **thrombopénie** sévère, **plasmocytose sanguine > 2 G/L** (ou 20 % des leucocytes), **hépatosplénomégalie**, **fièvre.** ➙ Souvent à un stade tardif, de pronostic très péjoratif.

PRONOSTIC	- Forme de mauvais pronostic : isotype IgA ou IgD, chaînes légères de type λ, myélome à chaînes légères. - **Score pronostique ISS** : - Stade 1 = **β2-microglobuline < 3,5 mg/L**, **albumine ≥ 35 g/L** ➙ survie médiane = 62 mois. - Stade 2 = intermédiaire ➙ survie médiane = 44 mois. - Stade 3 = **β2-microglobuline > 5,5 mg/L** ➙ survie médiane = 29 mois. - **Score pronostic R-ISS** : selon la **β2-microglobulinémie**, **l'albuminémie**, le **caryotype** et le **taux de LDH.**			
	Terrain	- Âge élevé.	TTT	- Chimiorésistance.
	Masse tumorale	- β2-microglobulines élevée. - Anémie/thrombopénie. - Lésions lytiques étendues. - Créatininémie élevée.	Malignité intrinsèque	- Anomalie chromosomique : **t(4;14)** ou **del(17p).** - Albumine sérique basse. - CRP et LDH élevés. - Cytologie plasmoblastique.
COMP	Osseuse	- **Fracture pathologique, tassement vertébral** avec risque de **compression médullaire** ou **radiculaire.** - **Hypercalcémie maligne** (complications cardiaques, neurologiques et digestives).		

COMPLICATIONS RÉNALES	Rénale	= **50 %** des patients développent une insuffisance rénale (dont 20 % au diagnostic) : multifactorielle. - IRA avec protéinurie de chaînes légères d'Ig : **néphropathie tubulo-interstitielle à cylindres myélomateux.** - Protéinurie glomérulaire à albumine : **amylose AL** ou **syndrome de Randall.** - Tubulopathie proximale : **syndrome de Fanconi** (exceptionnel). - Hypercalcémie : **IRA fonctionnelle** sur hypercalcémie aiguë**, néphrocalcinose.** ➙ Indication de **PBR** : - Insuffisance rénale **sans facteur déclenchant.** - **Albuminurie > 1 g/j**, en l'absence de lésion d'amylose/Randall en périphérie. - Bilan lésionnel et évaluation de la réversibilité d'une tubulopathie myélomateuse.
	Infections	= 1re cause de décès : immunodépression par hypogammaglobulinémie polyclonale et/ou neutropénie. - Principalement à **CGP** (**pneumocoque**) et **BGN** : **septicémie**, **pneumopathie**, **méningite**, **urinaire**, **ORL**… - Infections récidivantes.
	Amylose AL	= **5 à 15 %** des cas : dépôt de chaînes légères, le plus souvent **λ**, constituant des structures fibrillaires. - Atteinte : **neuropathie périphérique**, **syndrome néphrotique**, **atteinte cardiaque**, **canal carpien**… - Diagnostic : **biopsie d'organe avec coloration au Rouge Congo** ou **étude immunohistochimique.**
	Hématologique	- **Insuffisance médullaire** par **envahissement** : **anémie**, plus rarement **thrombopénie** ou **neutropénie.** - **Syndrome d'hyperviscosité** (rare : pic très élevé, surtout **IgA dimérique**) : **céphalées, vertiges, somnolence** jusqu'au **coma, hypoacousie, baisse d'acuité visuelle, syndrome hémorragique.** - **Cryoglobulinémie de type 1.**
	Autres	- **Syndrome myélodysplasique** et **leucémie** : secondaire aux alkylants au long cours (rare : 2-3 %). - **Syndrome POEMS** (surtout dans le myélome ostéocondensant) : **Polyneuropathie périphérique**, Organomégalie (**hépatosplénomégalie**), Endocrinienne (**diabète**, **insuffisance surrénalienne**), composant **Monoclonal** (MGUS, plasmocytome ou myélome) et *Skin* (**dépilation**, **hyperpigmentation, œdème**).

COMPLICATIONS RÉNALES	**Tubulopathie myélomateuse**	**= Néphropathie tubulo-interstitielle à cylindres myélomateux** = complication rénale la plus fréquente du myélome (présente chez 30-40 % des malades au diagnostic) : liée à la précipitation intratubulaire de chaînes légères d'Ig monoclonales. Plus fréquente en cas de myélome à chaînes légères et de myélomes à IgD. Facteurs favorisants : - **Hypercalcémie.** - **Déshydratation extracellulaire** (toute cause, diurétiques, chimiothérapies). - **Infections urinaires.** - **Médicaments** : Néphrotoxique : **aminosides, produit de contraste iodé…** Modifiant l'hémodynamique rénale : **AINS, IEC, ARA2…**		
		Dg	- **IRA** : souvent sévère, isolée (sans hématurie, HTA ni œdème), volontiers révélatrice. - **Protéinurie** : souvent à fort débit (**> 2 g/j** dans 50 % des cas), essentiellement constituée de chaînes légères Ig avec discordance évocatrice entre la BU et le dosage pondérale. - **Dosage pondérale de protéinurie/24 h + EPU** : **pic étroit de globulines**, **albumine < 10 %.** ➙ La présence d'une **albuminurie > 1 g/j** doit faire rechercher une autre cause. - **Immunofixation des protéines urinaires** : chaînes légères monoclonales urinaires. - **Dosage des chaînes légères sériques** : diagnostic peu probable si **< 500 mg/L.**	
			PBR	➙ Non systématique si typique : IRA avec protéinurie de chaînes légères.
				Indication : - Suspicion de dépôts tissulaires de chaînes légères monoclonales (amylose AL, Randall…) : si **albuminurie > 1 g/j** ou **manifestations extra-rénales** évocatrices (après autre biopsie tissulaire négative : BGSA…) - **Absence de facteur favorisant.**
				Résultat : - **Cylindres** obstruant la lumière des **tubes distaux et collecteurs** : polychromatophiles après coloration au trichrome de Masson, traits de fracture dans le corps, avec réaction giganto-cellulaire de contact. - **Altérations de l'épithélium tubulaire.** - **Fibrose interstitielle** variable. - IF : fixation d'**Ac anti-chaîne légère** (κ ou λ) au niveau des cylindres.
		TTT	➙ Urgence médicale : limiter la précipitation urinaire des chaînes légères. - Supprimer les facteurs favorisants : normovolémie, correction d'une hypercalcémie, arrêt des traitements favorisants… - **Bicarbonates IV** : maintien d'une **diurèse abondante** > **3L**/24 h et **alcaline** (**pH urinaire > 7**). - **Hémodialyse** en cas d'IRA mal tolérée ou de surcharge volémique ± **membrane de dialyse de haute perméabilité** permettant une épuration des chaînes légères libres (**Myre**). - **Chimiothérapie** à débuter le plus précocement possible : **dexaméthasone** à forte dose par voie orale (↘ la synthèse des chaînes légères) + agents ne nécessitant pas d'adaptation rénale = **bortézomib** si insuffisance rénale, **thalidomide** voire **cyclophosphamide.** ➙ Amélioration significative de la fonction rénale dans **50 %** des cas, parfois lente.	

TTT	**Amylose AL**	= **Dépôt extracellulaire de chaînes légères monoclonales** (le plus souvent λ) à 95 %, et d'autres protéines (**composant amyloïde P**) à 5 %, organisé en feuillets β-plissés formant des fibrilles. - Complique une **MGUS** dans la majorité des cas et un **myélome s'observe dans 5 à 15 % des MM**.		
		Dg	Signes rénaux	= Manifestation la plus fréquente de l'amylose AL : souvent révélatrice. - **Protéinurie** (albuminurie) constante ± **syndrome néphrotique** dans 1/3 des cas. - **Insuffisance rénale** dans 50 % des cas, sans hématurie ni HTA. - **Augmentation de taille des reins** malgré l'insuffisance rénale.
			Signes extra-rénaux	- Cardiaque : **cardiomyopathie hypertrophique.** - **Atteinte hépatique** : hépatomégalie, cholestase anictérique. - **Neuropathie périphérique** et **neuropathie végétative.** - Signes évocateurs : **macroglossie, hématomes périorbitaires…**
			PBR	→ Non systématique, à éviter si le diagnostic est porté sur une biopsie d'un tissu plus accessible : **glandes salivaires, graisse abdominale, intrarectale**… - **Dépôts amyloïdes** (≥ 2 colorations positives/3) : biréfringence vert-jaune en lumière polarisée après **coloration rouge Congo**, métachromasie au **cristal violet** et fluorescence à la **thioflavine T**. - Persistante après **test au permanganate de potassium** (≠ amylose AA). - Pouvant intéresser toutes les structures mais prédominant dans les **glomérules.** - Initialement **mésangiale**, oblitère progressivement l'ensemble du **floculus.** - Sans corrélation entre le débit de protéinurie et l'abondance des dépôts. - IF : fixation d'**Ac anti-chaîne légère monoclonale** (le plus souvent lambda).
	Syndrome de Randall	= **Maladie des dépôts de chaînes d'Ig monoclonales (MIDD)** : dépôts non amyloïdes d'Ig monoclonales, généralement de **chaînes légères isolées** (**LCDD**), plus rarement **lourdes** (**HCDD**) ou **mixte** (**LHCDD**). - Peut s'observer pour une **prolifération plasmocytaire** de faible masse ou un **myélome** de forte masse. → Pronostic rénal péjoratif : évolution rapide vers l'insuffisance rénale terminale.		
		Dg	- **Atteinte rénale** constante et révélatrice : - **Insuffisance rénale** : de sévérité variable. - **Protéinurie glomérulaire** ou **syndrome néphrotique.** - Parfois : **hématurie microscopique, HTA.** - **Atteintes extra-rénales** (30 %, peu symptomatique) : **hépatique, cardiaque, neurologique.**	
			PBR	- **Atteinte tubulaire** constante : épaississement des membranes basales tubulaires. ± **Atteinte glomérulaire** hétérogènes, jusqu'à la glomérulosclérose nodulaire. - IF : **dépôts de chaînes légères**, souvent **κ**, sur les membranes basales et mésangiale.
	Syndrome de Fanconi	= **Anomalies des transports tubulaires proximaux** : très rare. - **MGUS** (le plus souvent kappa) ou **myélome**, souvent de faible masse tumorale. - Autres causes : **génétique, traitement antirétroviraux.**		
		Dg	- **Glycosurie** normoglycémique. - **Hypo-uricémie** par fuite urinaire. - **Diabète phosphaté**, **ostéomalacie** à long terme. - **Insuffisance rénale** lentement progressive (50 %). - **Amino-acidurie** généralisée. - **Acidose métabolique tubulaire proximale.** - **Hypokaliémie** avec kaliurèse inadaptée.	
			PBR	= Lésions des **cellules tubulaires proximales** (site de réabsorption des chaînes légères). - Cristaux de chaînes légères (le plus souvent κ) dans le compartiment endolysosomal.
	Anti-tumoral	- **Alkylant** : **méphalan**, **cyclophosphamide.** - **Corticoïdes** : **dexamethasone.** - **Immunomodulateur** (IMiD, cible la protéine céréblon) (oral) : **thalidomide**, **lénalidomide**, **pomalidomide.** - **Inhibiteurs du protéasome** (IV ou SC) : **bortézomib**, **carfilzomib, ixazomib.** - **Ac monoclonaux thérapeutiques anti-CD38 : daratumumab et isatuximab.** → En cas d'insuffisance rénale **: bortézomib** à privilégier**, thalidomide** possible.		
		Indication	= Uniquement en cas de myélome multiple symptomatique (critère CRAB ou critères biologiques). - **< 65 ans** : - Traitement d'induction : **bortézomib** + **thalidomide** + **dexaméthasone** + **daratumumab (anticorps monoclonal anti CD38).** - Consolidation : **méphalan** à forte dose + **autogreffe de cellules souches.** ± Traitement d'entretien par **lénalidomide.** - **> 65 ans** (non éligible à l'autogreffe) : protocoles associant différentes chimiothérapie conventionnelle par **dexaméthasone** + **thalidomide/lénalidomide, daratumumab , bortézomib, melphalan..**	
		EI	Lénalidomide/ Pomalidomide (PO)	Thromboses. Cytopénies.
			Thalidomide (PO)	- **Neuropathie périphérique.** - **Neutropénie.** - **Risque thromboembolique** élevé : prévention par **HBPM** ou **aspirine.** - **Effet tératogène** majeur : contraception obligatoire.

		Bortézomib (SC)	- **Neuropathie périphérique** dose-dépendante (diminué par voie SC). - Autres : **thrombopénie**, **asthénie, troubles digestifs, hypotension.**
		Carfilzomib (IV)	Insuffisance cardiaque. Insuffisance rénale. HTA.
		Méphalan (PO ou IV)	- **Myélodysplasie**, **alopécie**, **trouble des phanères**, **nausées/vomissements**, **mucite.**
		Daratumumab (IV)	Réaction à la première perfusion.
	TTT symptomatique	Anémie	- **Transfusions.** - **EPO recombinante.**
		Infection	- **Antibiothérapie précoce** (en évitant les antibiotiques néphrotoxiques). - Prévention : - **Vaccination antipneumococcique** et **antigrippale.** - **Immunoglobulines polyvalentes** parfois utilisées.
		Atteinte osseuse	- **Bisphosphonates** au long cours : injection IV 1 fois/mois. - Dénosumab. - **Supplémentation en vitamine D et calcium.**
		Douleur osseuse	- **Antalgique** de palier adapté, en évitant les AINS. - **Radiothérapie localisée** sur un site douloureux malgré chimiothérapie.
		Lésion à haut risque de fracture	= Fémur ou humérus : - **Chirurgie préventive** : **enclouage centromédullaire.** - **Radiothérapie localisée.** = Vertèbre : cimentoplastie ou kyphoplastie.
		Épidurite ou compression médullaire	= Urgence : IRM médullaire → avis neurochirurgical. - **Laminectomie décompressive** ± suivie d'une **radiothérapie.** - **Radiothérapie + dexaméthasone** à forte posologie.
		Hypercalcémie	= Urgence thérapeutique : **hydratation, bisphosphonates, corticoïdes**
	Évolution sous traitement		- Médiane de survie = **8 à 10 ans** chez les patients < 65 ans, **5 à 6 ans** chez les patients > 65 ans.
		Réponse thérapeutique partielle	- Définition : ↘ **> 50 %** du taux d'Ig monoclonale sérique. et/ou ↘ **> 90 %** de l'excrétion urinaire des chaînes légères.
		Réponse thérapeutique complète	- Normalisation de la plasmocytose médullaire. - Disparition du composant monoclonal **en immunofixation.**
		Phase de plateau	= Diminution de l'activité proliférante de la tumeur : durée variable (12 à 18 mois), toujours suivie d'une rechute. → Arrêt de la chimiothérapie par alkylant.
		Rechute	- En moyenne **1 à 4 rechutes** entre le diagnostic et le décès. → Reprise de la chimiothérapie : réponses plus rares et plus courtes.
	En 2de intention		- **2e autogreffe** possible chez les patients éligibles. - **Daratumumab** = Ac monoclonal anti-CD38 : si non utilisé antérieurement.
	Myélome asymptomatique		- **Abstention thérapeutique.** - Surveillance clinique et biologique rapprochée → traitement si symptomatique.

SYNDROME D'HYPERVISCOSITÉ SANGUINE

= Altération de la fluidité sanguine ou plasmatique entraînant un défaut d'oxygénation tissulaire.
- **Hyperviscosité sanguine** = liée à **hypergammaglobulinémie monoclonale** ou **polyclonale** : **myélome, Waldenström…**
- **Hyperviscosité cellulaire =** liée à une élévation des éléments figurés du sang **: leucémie aiguë hyperleucocytaire** (leucostase : LAM5 principalement), **polyglobulie, LLC.**

DIAGNOSTIC	C	- Triade : - **Saignement cutanéo-muqueux** : épistaxis, gingivorragie, atteinte cutanée… - **Troubles visuels** : baisse d'acuité visuelle, diplopie. - **Manifestations neurologiques** : céphalées, vertiges, acouphène, ataxie, chorée, déficit focal, voire trouble de la conscience, jusqu'au coma. - **Manifestation thrombotique.** - Autres manifestations : **asthénie, faiblesse musculaire, insuffisance cardiaque à haut débit.**
	PC	- Anomalies biologiques : - ↗ **VS** sans syndrome inflammatoire. - **Hémodilution** : fausse anémie, fausse hypoprotidémie. - Frottis : **rouleaux d'hématies.** - **FO ++** : aspect très évocateurs avec vaisseaux dilatés, tortueux, hémorragies en flammèche et OVCR fréquente. - **Mesure de la viscosité sanguine** (rarement réalisée).
TTT		➙ Urgence thérapeutique : réduction rapide de la viscosité sanguine. - Traitement étiologique. - Éviter la déshydratation. - **Échange plasmatique** en cas de signes neurologiques, saignement non contrôlé, de signes respiratoires ou de manifestation thrombotique.

GAMMAPATHIE MONOCLONALE

Gammapathie monoclonale = présence dans le sang d'une Ig ou partie d'Ig (surtout chaînes légères) monoclonales.

DD		- **Protéine non Ig** : protéine de l'inflammation (haptoglobine… ➙ α2), transferrine et fibrinogène (➙ β). - **Hypergammaglobulinémie polyclonale** : bande large.
ÉTIOLOGIE	**MGUS** 60 %	= **Gammapathie monoclonale de signification indéterminée** : pic monoclonal < 30 g/L. - Très fréquent : 1 % de la population entre 60 et 70 ans, jusqu'à 10 % des sujets âgés > 80 ans. - Diagnostic d'élimination : bilan clinique et biologique normal et **pic stable pendant 1 an.** - **Absence d'IgD** ou de **chaînes légères libres** (presque toujours malin). - Transformation maligne (myélome ou Waldenström) dans 10 % des cas : risque = **1 %/an.** - **Surveillance à vie** tous les 6 mois/1 an : clinique et biologique (NFS, créatininémie, calcémie, EPS).
	Myélome 20 %	= **Infiltration plasmocytaire médullaire.** - Généralement IgG, IgA ou à chaînes légères.
	Maladie de Waldenström	= **Lymphome lymphoplasmocytaire** : infiltration lymphoplasmocytaire. - **Ig monoclonale d'isotype M** : pic en β ou en γ-globulines. - **Syndrome tumoral** : **ADP, splénomégalie.** - **Cytopénie.** - Pathologie liée à l'IgM : - **Hyperviscosité sanguine.** - **Agglutinine froide.** - **Amylose.** - **Anémie auto-immune, thrombopénie auto-immune.** - **Cryoglobuline.** - **Neuropathie périphérique à anti-MAG.**
	Maladies des dépôts	- **Amylose AL** : dépôts de chaînes légères (habituellement λ), primitive ou 2ndr à un myélome. - **Maladie des chaînes légères** (**syndrome de Randall**) : dépôts non amyloïdes de chaînes légères (habituellement κ) avec atteinte rénale prédominante. - **Maladie des chaînes lourdes** : synthèse incomplète de chaînes lourdes d'Ig, sans chaînes légères.
	Autres	- **Hémopathie maligne** autre : surtout **lymphoïde** (**leucémie lymphoïde chronique** ou **lymphome**). - **Cancer solide.** - **Infection.** - **Maladie auto-immune** : **Gougerot-Sjögren**… - **Immunodépression.** - **Hépatopathie.** - **Cryoglobulinémie**, **maladie chronique des agglutinines froides.**
CAT	1er bilan	- Recherche de symptôme biologique : **NFS, créatininémie, calcémie** (si IgG ou IgA), **LDH** (si IgM). - Caractérisation de la gammapathie monoclonale : **immunoélectrophorèse des protéines sanguines**, **dosage des chaînes légères**, **protéinurie/24 h** ± **immunoélectrophorèse des protéines urinaires.** ➙ Eliminer un **myélome multiple** : **symptomatique** (critère CRAB) ou **indolent** (pic > 30 g/L).
	Risque faible	Type **IgG** Pic **< 15 g/L** — **Ratio κ/λ normal** — = **MGUS :** - Aucun bilan complémentaire. - Suivi clinique et biologique tous les 6 mois.

	Pic monoclonal < 30 g/L sans symptômes	Risque intermédiaire/ élevé	Type **IgA** ou **IgM** Pic **> 15 g/L**	**Ratio κ/λ anormal**	- Bilan : - **Myélogramme.** - **Rx osseuses, CRP, LDH, β2-microglobuline.** - Si bilan normal = **MGUS** : suivi clinico-biologique.
	➙ **Critères HAS 2017** : avis spécialisé si **IgG > 15 g/L**, si **IgA ou IgM > 10 g/L**, chez le **sujet < 60 ans** ou si ↗ **du pic de 25 %.**				